

Tavşanlarda Künt Toraks Travması ile Oluşturulan Deneysel Akut Akciğer Hasarında N-Nitro L-Arjinin Metil Ester Tedavisinin Etkinliği

Efficiency of N-Nitro L-Arginine Methyl Ester Treatment on Experimentally Acute Lung Injury Occurred with Bilateral Blunt Chest Trauma Model on Rabbits

Şerife ÖZDİNÇ,^a
M. Ertuğrul KAFALI,^b
Hasan KARA,^c
Hatice TOY,^d
Başar CANDER,^e
Zeynep KARAKAYA^f

^aAcil Tıp AD,
Aydın Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Aydınkarahisar
^bGenel Cerrahi AD,
^cAcil Tıp AD,
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^dPatoloji AD,
^eAcil Tıp AD,
Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi, Konya
^fAcil Tıp Kliniği,
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 07.05.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 03.07.2014

Bu çalışma, özeti 5. Ulusal Acil Tıp Kongresi
(19-22 Nisan 2009, Antalya)'nde
sözle olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Şerife ÖZDİNÇ
Aydın Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Acil Tıp AD, Aydınkarahisar
TÜRKİYE/TURKEY
drseri03@hotmail.com

doi: 10.5336/archlung.2014-40452

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

ÖZET Amaç: Deneysel bilateral künt toraks travması modeliyle oluşturulan akut akciğer hasarında N-nitro L-arjinin metil ester (L-Name) tedavisinin, arteriyel kan gazları, kan biyokimyası ve akciğer dokusu üzerine olan etkilerinin belirlenmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada 24 deney tavşanı kullanıldı. Tavşanlar kontrol, sham ve L-Name grubu olmak üzere üçe ayrıldı. Bilateral künt toraks travması modeliyle akut akciğer hasarı oluşturuldu ve intravenöz L-Name (25 mg/kg/gün) verildi. 0, 3 ve 96. saatlerde kan örnekleri ve 96. saatte akciğerden doku örnekleri alındı. İstatistiksel incelemelerde Kruskal-Wallis varyans analiz testi ve ki-kare testi kullanıldı. **Bulgular:** L-Name tedavisinin bilateral künt toraks travmasına bağlı akut akciğer hasarında, arteriyel kan pH, parsiyel oksijen basıncı (PO₂) ve akciğer histopatolojik değerlerinden birçoğu üzerine olumlu katkıları olduğu saptandı (p<0,05). Alanin aminotransferaz (ALT) dışında kan üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerine olumlu veya olumsuz bir katkısı bulunmadı. ALT değerinde yükselme olduğu saptandı. Kan nitrik oksit değerleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da olumlu etkisi tespit edildi (p>0,05). **Sonuç:** Künt toraks travmasına bağlı gelişen akut akciğer hasarı tedavisinde kullanılan antioksidan ajan olan L-Name, arteriyel kan pH, PO₂ değerleri ile akciğer histopatolojisi üzerine olumlu, kan ALT seviyesi üzerine olumsuz etkide bulunmuştur. Künt toraks travmasına bağlı akut akciğer hasarında L-Name tedavisinin etkinliği yapılacak yeni çalışmalarla daha net ortaya konulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akut akciğer hasarları; antioksidanlar; ng-nitroarjinin metil ester; modeller, hayvan; yaralanmalar

ABSTRACT Objective: This study has been done by the purpose of determining the effects of N-nitro L-arginine methyl ester (L-Name) which was occurred on acute lung injury (ALI) with clinical bilateral blunt chest trauma on arterial blood gases, blood biochemistry and lung tissue. **Material and Methods:** 24 test rabbit have been used in this study. The rabbits have been divided into three groups: control, sham and L-Name (25 mg/kg/day). ALI has been occurred with bilateral blunt chest trauma model and intravenous has been given. Blood samples have been taken at 0, 3, 96th hours and tissue samples from lung have been taken at 96. hour. Kruskal-Wallis variance analysis and Chi-Square test have been used in statistical approaches. **Results:** In ALI depending on bilateral blunt chest trauma of L-Name treatment, it has been seen that there are positive contribution on arterial blood pH, PO₂ and lung histopathology values (p<0.05). It has not been stated that except alanine transaminase (ALT) there are not any positive and negative contribution to blood biochemistry (p>0.05). It has been determined an increase on ALT value. It has been stated that there are a positive effect on blood nitric oxide levels although it does not have a statistically meaning (p>0.05). **Conclusion:** L-Name used on ALI depending on blunt chest trauma has positive effect on arterial blood pH, PO₂ values and lung histopathology, negative effect on blood ALT level. Efficiency of L-Name treatment on ALI depending on blunt chest trauma will be introduced with new studies.

Key Words: Acute lung injury; antioxidants; ng-nitroarginine methyl ester; models, animal; injuries

Türkiye Klinikleri Arch Lung 2015;16(1):1-7

Travmalar genel olarak bütün yaş gruplarında üçüncü sıklıktaki ölüm sebebidir. Her yıl motorlu araç kazasına bağlı travma sonucu meydana gelen ölümlerin %25'i toraks travmalarına bağlıdır.¹ Her geçen gün artan insan ve araç sayısına bağlı travmalar, toraks travması ve akut akciğer hasarı (AAH) da artmaktadır. AAH künt toraks travmalı hastaların %50-60'ında oluşur. Akut respiratuar distres sendromu (ARDS), AAH'nin en ileri safhasıdır. AAH'nin insidansı 1864/100 000'dir, vakaların yaklaşık %70'i ARDS'ye ilerler. Yoğun bakıma kabul edilen hastaların %7'sini AAH ve ARDS'li hastalar oluşturur.²

AAH/ARDS vakaları belirgin şekilde artmasına rağmen, tedavi için uygun bir yöntem henüz geliştirilememiştir. Künt toraks yaralanması vakalarının sadece %10'unun cerrahi tedavi gerektirmesi bu yöndeki tıbbi çalışmaları artırmıştır. AAH/ARDS'nin günümüzdeki tedavisi; solunum ve dolaşım destek tedavisidir. AAH/ARDS'nin altında yatan neden oksidatif stresin artması, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından sentezlenen nitrik oksit (NO) seviyesinin yükselmesi sonucu iskemi meydana gelmesidir. Naadem ve ark.nın ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, oksidatif hasarın L-Name gibi NOS inhibitörlerinin uygulanması ile onarılacağı tespit edilmiştir.³ Connors ve ark., L-Name'nin serbest radikallere bağlı doku hasarını azalttığını bulmuşlardır.⁴

Çalışmamızın amacı, sağlıklı tavşanlarda künt toraks travması ile oluşturulan AAH'de, güçlü bir antioksidan ajan olan L-Name'nin etkinliğini araştırmaktır. L-Name'nin, AAH'deki koruyucu ve tedavi edici rolünü, arteriyel kan gazı, kan biyokimyası, kan NO düzeylerini ölçerek ve histopatolojik yönden değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, "Guide for the Care and Use of the Laboratory Animals" prensipleri doğrultusunda yapılarak hayvan hakları korundu. Tüm deneklerin işlem öncesi laboratuvar ortamına uyum sağlamaları sağlandı. Deney süresince, deneklere standart tavşan diyeti ve su verildi. Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu ta-

rafından belirlenen kurallara uygun olarak bakıldı.

Çalışmada, her iki cinsten ve ağırlıkları ortalama 2800-3300 g arasında değişen Yeni Zelanda tipi 24 deney tavşanı kullanıldı. Denekler rastgele olacak şekilde üç (n=8) gruba ayrıldı.

1. Grup (Kontrol Grubu): Deneklere herhangi bir işlem uygulanmadı.

2. Grup (Sham Grubu): Bilateral künt toraks travması modeli kullanılarak AAH oluşturuldu, ancak herhangi bir tedavi uygulanmadı.

3. Grup (L-Name Grubu): Bilateral künt toraks travması modeli kullanılarak AAH oluşturuldu. Tavşanlara 25 mg/kg/gün intravenöz (IV) L-Name uygulandı.

Deneklere Ketamin HCl (Ketalar®, Pfizer, New York, ABD) 50 mg/kg, intramusküler (IM) ve Xylasin HCl (Rompun®, Bayer, Leverkusen, Almanya) 15 mg/kg IM ile genel anestezi uygulandı. Travma modeline supin pozisyonda yerleştirilen deneklerin toraksına, Newton Yasası'na göre, $E=M \cdot g \cdot L \cdot (1 - \cos \alpha)$ formülüyle hesaplanan 8927 joule'lük enerji, bilateral, 90°'lik açıyla, manuel ve eş zamanlı uygulandı. Formüldeki değerler ve birimler şu şekildedir: [E= Uygulanan enerji (joule), m= Kürelerin ağırlığı (gram), g= yerçekimi sabiti (9,81 m/sn), L= Telin uzunluğu (metre), α = m kütleli kürelerin bağlı olduğu hareketli kol ile orta nokta arasındaki açı (derece), α =derece (90 derece, $\cos 90=0$) m= 700+700=1400 gram, g=9,81 m/sn, l=0,65 m, E= 1400x9,81x0,65x(1-cos 90)].

0. saat (bazal), 3. saat ve 96. saatte biyokimyasal tetkik ve arteriyel kan gazı için kulak arterinden kan örneği alındı. Denekler 96. saat sonunda dekapitasyon yöntemiyle sakrifiye edildi. Sol akciğerden doku örneği alınarak histopatolojik olarak incelendi. Olympus AU 5200 (Roche/ Hitachi, Dallas, ABD) marka cihaz ile uygun kitler kullanılarak plazmada üre, kreatinin, alanin aminotransaminaz (ALT), aspartat aminotransaminaz (AST) bakıldı. Protein filtreli tüplere alınan kanda, ROCHE®, (Basel, İsviçre) marka kitlerle NO düzeyi bakıldı. Kulak arterinden, heparinli enjektöre alınan 1 cc kan örneğinde, GEM premier® 3000 (Werfen

Group, Barcelona, İspanya) cihazıyla kan gazları ölçümü yapıldı. Akciğer doku örnekleri % 10 tamponize formalinde fikse edildi. Doku takibi yapılan akciğer dokuları parafin bloklara gömüldü. Bu dokulardan 5 µm'lik kesitler alınarak Hematoksilen Eozin ile boyandı. Her bir akciğer dokusu bronş hasarı, nötrofil infiltrasyonu, bronşiyal nötrofil, mukus, apopitoz, bronşiyal makrofaj, atelektazi, amfizem, kanama, ödem, septal kanama, septal hiperemi, lenfosit infiltrasyonu, makrofaj derecesi, nötrofil yaygınlığı, alveolar nötrofil ve eozinofil açısından incelendi. İncelenen parametreler mikroskop altındaki yoğunluklarına göre; patolojik bulgu yok: 0, hafif: <%10, orta: %10-20, şiddetli: >%20 olarak skorlandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler SPSS for Windows 15.0 istatistiksel paket programı ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis varyans analizi, kategorili verilerin gruplar arası karşılaştırması için ki-kare testi kullanıldı. Grupların median, mini-

mum ve maksimum değerleri hesaplandı. Anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezinde, araştırma merkezi yönetim kurulu ve Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 20.03.2006 tarih ve 2006/3 sayılı izni ile yapıldı.

BULGULAR

0. saat kan gazı parsiyel oksijen basıncı (pO_2), parsiyel karbondioksit basıncı (pCO_2), pH, bikarbonat (HCO_3), baz açığı (BE) değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve L-Name grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Sham ve L-Name grupları arasında 3. ve 96. saatler pO_2 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,05$). Sham ve L-Name grubundaki 3. saat pO_2 değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma olurken ($p < 0,001$), L-Name grubunun 96. saat pO_2 değerlerinde sham grubuna göre belir-

TABLO 1: Grupların 0, 3 ve 96. saatlerde arteriyel kan gazı parametrelerinin ortalama değerleri.

		pO_2 (mmHg)	pCO_2 (mmHg)	pH	HCO_3 (mmol/L)	BE (mmol/L)
0. saat	Kontrol	71,25±9,76	32,00±4,65	7,42±0,05	22,37±4,12	18,41±2,12
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
	Sham	62,50±8,76	24,87±7,98	7,43±0,07	23,75±3,99	13,90±3,76
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
	L-Name	66,50±8,65	32,12±3,29	7,40±0,06	20,00±4,05	17,17±1,99
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
3. saat	Kontrol	66,50±9,77	30,62±3,65	7,43±0,04	20,12±1,75	-5,45±3,92
		$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,002$
	Sham	58,50±8,07*	21,00±2,09	7,34±0,05	18,37±1,44	-9,34±1,40
		$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,002$
	L-Name	63,25±5,95	23,50±4,05	7,25±0,06*	13,75±2,87*	-10,62±3,75*
		$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,002$
96. saat	Kontrol	65,50±5,56	25,00±5,08	7,40±0,07	18,62±2,84	-5,30±3,99
		$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p = 0,001$	$p = 0,002$	$p = 0,007$
	Sham	51,00±10,04*	29,00±17,0	7,25±0,02*	13,75±4,62*	-14,50±5,05*
		$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p = 0,001$	$p = 0,002$	$p = 0,007$
	L-Name	72,83±6,83*	32,12±4,38	7,40±0,08	19,83±3,28	-5,55±3,85
		$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p = 0,001$	$p = 0,002$	$p = 0,007$

*İstatistiksel farkı oluşturan grup.

pO_2 : Parsiyel oksijen basıncı; pCO_2 : Parsiyel karbondioksit basıncı; HCO_3 : Bikarbonat; BE: Baz açığı.

gin bir artış mevcuttu ($p<0,001$) ve bu değer kontrol grubu değerlerinde idi. Sham grubunda ise 96. saat pO_2 değerlerinde düşme vardı ($p<0,001$) (Tablo 1).

Sham ve L-Name grubunun 3. ve 96. saatler pCO_2 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı ($p=0,1$, $p=0,5$) (Tablo 1).

3. saatte sham grubunda pH hafif asidotik iken, L-Name grubunda belirgin asidoz mevcuttu ($p<0,001$). 96. saatte, asidoz L-Name grubunda düzelirken sham grubunda derinleşmişti ($p=0,001$). 3. saatte L-Name grubunda sham grubuna göre BE yüksek ($p=0,002$), HCO_3 düşüktü ($p=0,001$). 96. saatte ise L-Name grubunda sham grubuna göre BE ve HCO_3 değerlerinin kontrol grubuna yaklaştığı ($p=0,007$; $p=0,002$), sham grubunda ise kötüye gidişin olduğu tespit edildi (Tablo 1).

0. saat NO, üre, kreatinin, ALT, AST değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve L-Name grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2). 3. saat NO, üre, kreatinin ve AST değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve L-

Name grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). 96. saat NO, üre, kreatinin ve AST değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve L-Name grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2).

NO düzeyleri bakımından 3. ve 96. saatlerde kontrol, L-Name ve sham grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmamasına rağmen, sayısal değerler açısından L-Name grubunda belirgin bir düşme görüldü ($p=0,26$; $p=0,31$) (Tablo 2).

3. saat ALT değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve L-Name grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 2). Kan ALT değerleri açısından L-Name grubunda erken dönemde sham grubuna göre değerin düşük ($p=0,02$), geç dönemde ise sham grubuyla aynı seviyelerde, kontrol grubuna göre ise yüksek olduğu görüldü ($p=0,045$) (Tablo 2).

Grupların akciğer histopatolojik incelemesinde bronş hasarı, nötrofil infiltrasyonu, bronşiyal nötrofil, mukus, apoptoz, bronşiyal makrofaj de-

TABLO 2: Grupların 0, 3 ve 96. saatlerde biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri.

		NO ($\mu\text{mol/L}$)	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	ALT (U/L)	AST (U/L)
0. saat	Kontrol	18,41 \pm 7,49	40,50 \pm 4,41	0,92 \pm 0,14	60,62 \pm 19,3	30,75 \pm 4,74
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
	Sham	13,90 \pm 7,38	47,00 \pm 7,25	1,06 \pm 0,21	66,12 \pm 20,4	31,75 \pm 7,56
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
	L-Name	17,17 \pm 8,03	42,25 \pm 3,41	0,95 \pm 0,05	58,00 \pm 25,1	24,75 \pm 10,2
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
3. saat	Kontrol	14,22 \pm 5,37	38,50 \pm 4,73	1,10 \pm 0,2	59,37 \pm 25,3	46,87 \pm 7,5
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p=0,020$	$p>0,05$
	Sham	27,65 \pm 7,91	42,12 \pm 5,27	1,06 \pm 0,3	70,00 \pm 13,6*	48,62 \pm 10,6
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p=0,020$	$p>0,05$
	L-Name	15,30 \pm 4,81	39,00 \pm 5,90	1,02 \pm 0,0	58,50 \pm 17,5	42,75 \pm 14,5
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p=0,020$	$p>0,05$
96. saat	Kontrol	16,82 \pm 11,0	36,87 \pm 4,47	1,00 \pm 0,2	54,75 \pm 29,5	20,00 \pm 21,9
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p=0,045$	$p>0,05$
	Sham	29,18 \pm 7,54	33,25 \pm 10,2	0,87 \pm 0,3	65,62 \pm 35,5	22,50 \pm 30,6
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p=0,045$	$p>0,05$
	L-Name	16,89 \pm 9,16	39,66 \pm 7,5	0,96 \pm 0,1	88,33 \pm 36,8*	31,66 \pm 10,4
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p=0,045$	$p>0,05$

* İstatistiksel farkı oluşturan grup

NO: Nitrik oksit; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz.

ğerleri açısından kontrol grubu, sham grubu ve L-Name grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Atelektazi ($p<0,001$), amfizem ($p<0,001$), alveolar kanama ($p<0,001$), ödem ($p<0,001$), lenfosit infiltrasyonu ($p<0,001$), makrofaj derecesi ($p=0,001$), nötrofil yaygınlığı ($p<0,001$), alveolar nötrofil ($p=0,006$) ve eozinofil ($p=0,001$) değerleri açısından kontrol grubu, sham grubu ve L-Name grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. L-Name grubundaki iyileşme anlamlı olmakla beraber kontrol grubu seviyesinde değildi.

TARTIŞMA

Günümüzde, künt toraks travmasına bağlı gelişen AAH tedavisinde, genel olarak sıvı kısıtlaması, steroidler, antibiyotikler, diüretikler, oksijen ve mukolitikler kullanılmaktadır. AAH/ARDS gelişiminde oksidanların rolünün her geçen gün biraz daha anlaşılması, tedavinin antioksidanlar üzerinden yürütülmesi ile ilgili çalışmaları artırmaktadır.

Fukuto ve ark., yaptıkları çalışmalarda oksidanlar aracılığıyla meydana gelen doku hasarının ARDS oluşumunda önemli bir yere sahip olduğunu göstermişlerdir.⁵ Domenighetti ve ark., ARDS gelişen hastalarda antioksidan ajan verilmesinin pO_2 'yi düzelttiğini ve mekanik ventilasyon desteği süresini kısalttığını tespit etmişlerdir.^{6,7} Avontuur ve ark., yaptıkları çalışmada L-Name infüzyonu esnasında, arteriyel oksijenasyonun arttığını, buna paralel olarak ventilasyon/perfüzyon (V/P) oranının düzeldiğini ve şantların azaldığını saptamışlardır.⁸ Gao ve ark., deneysel olarak oluşturdukları AAH'de L-Name kullanarak pO_2 üzerine olumlu etkisini tespit etmişlerdir.⁹ Çalışmamızın sonuçları diğer sonuçlarla uyumludur. Çalışmamıza göre, antioksidan etkili L-Name'nin pO_2 üzerine olumlu etkisi mevcuttur.

Kara ve ark., duman inhalasyonu yoluyla oluşturdukları AAH'de antioksidan olarak dimethyl-dimetiltiyöre kullanmış ve erken dönemde pCO_2 değerlerinin düştüğünü saptamışlardır.¹⁰ Çalışmamızda, erken dönemde, anlamlı olmasa da, pCO_2 değerlerinin azalması, hipoksiye sekonder gelişen

hiperventilasyona bağlı olabilir. Geç dönemde L-Name grubunda kan gazı pCO_2 değerinin -istatistiksel açıdan anlamlı olmasa bile- yüksek çıkması ise L-Name'nin hipoksiyi düzeltmesine ve hiperventilasyonun azalmasına bağlanabilir.

Yapılan çalışmalara göre başlangıçta metabolik asidoz olması, travmalı hastalarda AAH gelişebileceğini önceden haber verir.¹¹ Serum pH ve BE; şokun ve resüsitasyonun derecesini gösterir. Deneysel olarak oluşturulan AAH'de kullanılan antioksidan ajanın, asidotik olan kan pH'sını, BE ve HCO_3 düzeyini düzelttiği bulunmuştur.¹⁰ Çalışmamızda, L-Name'nin, BE ve HCO_3 , dolayısıyla kan pH'sı üzerine olumlu etkisi, hipoksi üzerine olan olumlu etkisiyle ilgili olabilir. Artan oksijenizasyon ile birlikte metabolik durum da düzelmiş olabilir.

Sepsisli koyunlarda tespit edilen AAH/ARDS'de 7-nitroindazol isimli spesifik nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) inhibitörü kullanılmış ve lipid peroksidasyonunun azaldığı gösterilmiştir.¹² L-Name, NO seviyesini, hem nNOS hem de indüklenebilir NOS (iNOS)'u inhibe ederek azaltmaktadır. Deneysel modelle oluşturulan AAH/ARDS'de verilen L-Name'nin, AAH/ARDS'yi önemli ölçüde düzelttiği saptanmıştır.¹³ Çalışmadan elde edilen sonuçlar, NO seviyesini azaltma yönünden, NOS inhibitörleri ile yapılan diğer çalışmaların sonuçlarıyla yeterince uyumlu değildir. Bunun nedeni deneklerde henüz ARDS gelişmemiş olması, olayların sadece AAH seviyesinde kalması olabilir.

Biyokimyasal sonuçlar karşılaştırıldığında, yapılan çalışmalarda antioksidanların AAH/ARDS'de oluşan uzak organ fonksiyonlarına faydalı olduğu tespit edilmiştir.¹⁴ Kara ve ark., AAH'de antioksidan ajanın böbrek ve karaciğer üzerine olumlu etkilerini saptamışlardır.¹⁰ Bu çalışmada elde edilen verilere göre L-Name'nin renal fonksiyonlara etki etmediği, geç dönemde hepatotoksik olabileceği düşünüldü. Ancak kesin kaniya varabilmek için, daha çok denek sayılı ve daha uzun süreli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

AAH oluşturulan koyunların akciğer dokusunun histolojik incelemesinde nötrofil artışı

gösterilmiştir.¹² Akut pankreatite sekonder gelişen AAH'de verilen L-Name'nin akciğer histopatolojisini düzelttiği saptanmıştır.¹⁵ Bu açıdan çalışma sonucumuz yapılan bu çalışma ile uyumludur. Nagata ve ark.nın inhaler formda verilen L-Name'nin, iNOS salınımını önemli ölçüde inhibe ettiğini ve AAH'nin histopatolojik göstergelerinin olumlu etkilendiğini bildirdikleri çalışma sonuçları, bizim sonuçlarımız ile benzerdir.¹³

Ortolani ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, mekanik ventilatör desteğindeki yoğun bakım hastalarına sistemik yolla verilen antioksidanların, plazma lipid peroksidasyon ürünlerini ve solunum yollarındaki mukusu azaltmak yolu ile daha iyi bir klinik sonuç elde ettikleri bildirilmiştir.¹⁴ Bizim çalışmamızda ise L-Name'nin mukus düzeyi üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkisi bulunmamıştır. Bu durum; travma uyguladığımız tavşanlarda, ARDS değil de AAH gelişmiş olmasına, tavşanların genel durumlarının daha iyi olması sebebiyle entübasyon ve mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyulmamasına, böylece entübasyonun akciğerde oluşturacağı inflamasyonun engellenmiş olmasına bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir.

Özdülger ve ark., ratlara endotoksin verilmesi ile oluşturdukları sepsis modelinde, alveolar ve interstisyel, hemoraji ve ödemin yüksek doz antiok-

sidan (N asetil sistein) verilen gruplarda gerilediğini bildirmişlerdir.¹⁶ Çalışmamızın sonuçları da yapılan bu çalışma ile uyumludur.

L-Name verilen grupta tespit edilen histopatolojik düzeltilmeler, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olsa da tam şifa seviyesinde değildir. Bu sonuçlar da Nagata ve ark.nın yapmış olduğu çalışmayla uyumludur.¹³

SONUÇ

AAH/ARDS; sık görülen, yüksek mortalite/morbidite ile seyreden ve tedavisi hâlâ tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Çalışmada, bilateral künt toraks travması modeliyle oluşturulan AAH/ARDS'de antioksidan ajan olan L-Name uygulanması, arteriyel kan pH, pO₂ değerleri ile genel olarak akciğer histopatolojisi üzerine olumlu etkide bulunmuştur. Bu sonuç, AAH/ARDS tedavisi için çok önemlidir. Çalışmada uyguladığımız L-Name dozu, daha önceki çalışmalarda kullanılmış olan dozdur. Künt toraks travmasına bağlı oluşan AAH'de L-Name tedavisinin yeri, L-Name'nin değişik dozlarıyla yapılacak, daha çok denekli ve daha uzun süreli yeni çalışmalarla daha iyi anlaşılacaktır.

Teşekkür

Çalışmanın istatistiksel analizini kontrol eden Fen Fakültesi İstatistik Bölümü Öğretim Üyesi Dr. Mustafa Semiz'e teşekkürler.

KAYNAKLAR

- Battistella FD, Benfield JR. Blunt and penetrating injuries of the chest wall, pleura, and lungs. In: Shields TW, ed. General Thoracic Surgery. 5th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2000. p.815-63.
- McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME, Schoene RB, Maunder RJ, Hudson LD. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1994;150(1):90-4.
- Nadeem A, Masood A, Masood N, Gilani RA, Shah Z.A. Immobilizasyon stress causes extra-celuler oxidant-antioxidant imbalance in rats: restoration by L-Name and vitamin E. Eur Neuropharmacol 2006;16(4):260-7.
- Conners W, Whitebeck C, Chicester P, Leggett R, Lin AD, Johnson A, et al. L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor, diminishes oxidative damage in urinary bladder partial outlet obstruction. Am J Physiol Renal Physiol 2006;290(2):F357-63.
- Fukuto JM, Hobbs AJ, Ignarro LJ. Conversion of nitroxyl (HNO) to nitric oxide (NO) in biological systems: the role of physiological oxidants and relevance to the biological activity of HNO. Biochem Biophys Res Commun 1993;196(2):707-13.
- Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, Ritz R, Perret C. Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. J Crit Care 1997;12(4):177-82.
- Avontuur JA, Tutein Nolthenius RP, Buijk SL, Kanhai KJ, Bruining HA. Effect of L-NAME, an inhibitor of nitric oxide synthesis, on cardiopulmonary function in human septic shock. Chest 1998;113(6):1640-6.
- Klebanof SJ. Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. Ann Intern Med 1980;93(3):480-9.
- Gao HB, Zhao LJ, Dong SY, Liu Y, Zhang B, Zhang N, et al. [Effect of ischemic preconditioning on lung injury induced by ischemia/reperfusion in the hind limbs of rats]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi 2008;24(4):439-42.

10. Kara H, Kafalı E, Özdiñ Ş, Bayır A, Ak A, Cander B, et al. [Effectiveness of dimethylthiourea treatment in experimentally induced acute lung injury by smoke inhalation in rabbits]. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2010;2:124-8.
11. Eberhard LW, Morabito DJ, Matthay MA, Mackerie RC, Campbell AR, Marks JD, et al. Initial severity of metabolic acidosis predicts the development of acute lung injury in severely traumatized patients. *Crit Care Med* 2000;28(1):125-31.
12. Enkbaatar P, Murakami K, Shimoda K, Mizutani A, McGuire R, Schmalstieg F, et al. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by 7-nitroindazole attenuates acute lung injury in an ovine model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285(2):366-72.
13. Nagata K, Iwasaki Y, Takemura Y, Harada H, Yokomura I, Fushiki S, et al. Effect of inhaled NG of inhaled NG-nitro-L-arginine methyl ester on Candida-induced acute lung injury. *Chest* 2003;124(6):2293-301.
14. Ortolani O, Conti A, De Gaudio AR, Moraldi E, Cantini Q, Novelli G. The effect of glutathione and N-acetylcysteine on lipoperoxidative damage in patients with early septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):1907-11.
15. Cheng S, Yan WM, Yang B, Shi JD, Song MM, Zhao Y. A crucial role of nitric oxide in acute lung injury secondary to the acute necrotizing pancreatitis. *Hum Exp Toxicol* 2010;29(4):329-37.
16. Ozdulger A, Cinel I, Koksel O, Cinel L, Avlan D, Unlu A, et al. The protective effect of N-acetylcysteine on apoptotic lung injury in cecal ligation and puncture-induced sepsis model. *Shock* 2003;19(4):366-72.